

OK

40

COPY (19) 日本国特許庁 (JP)

(11) 特許出願公開

## (12) 公開特許公報 (A) 昭64-13072

(51) Int. Cl. 4

C 07 D 231/52  
// C 07 D 403/12  
487/04

識別記号

209  
139

庁内整理番号

6529-4C  
6761-4C  
7430-4C

(43) 公開 昭和64年(1989)1月17日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 14 頁)

(54) 発明の名称 3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類の製造方法

(21) 特願 昭62-169067

(22) 出願 昭62(1987)7月7日

(23) 発明者 佐藤 忠久 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内

(23) 発明者 水川 裕樹 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内

(23) 発明者 川岸 俊雄 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内

(24) 出願人 富士写真フィルム株式会社 神奈川県南足柄市中沼210番地

(25) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 外3名

## 明細書

の製造方法。

## 1. 発明の名称

3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類の製造方法

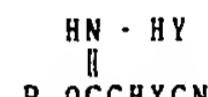
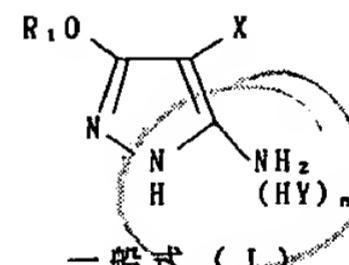
## 2. 特許請求の範囲

1) マロノジニトリル類を出発原料とするアルコーリシス反応を行うことを特徴とする3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類(Ⅰ)の製造方法。

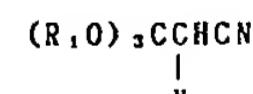
2) マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル(Ⅱ)とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む特許請求の範囲第1項記載の製造方法。

3) マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル(Ⅱ)とし、これとヒドラジド類(Ⅲ)とを反応させ引き続き塩基で処理する工程を含む特許請求の範囲第1項記載の製造方法。

4) マロノジニトリル類をオルトシアノ酢酸エステル(Ⅳ)とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む特許請求の範囲第1項記載



一般式 (II)



一般式 (III)

一般式 (IV)

$\text{R}_1$  はアルキル基を、 $\text{X}$  は水素原子または置換基を表わし、 $\text{Y}$  は酸根を表わす。 $\text{Z}$  は  $-\text{C}(=\text{O})-$  基又は  $-\text{S}(=\text{O})-$  基を表わし、 $\text{R}_2$  はアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルアミノ基、又はアニリノ基を表わす。  
 $n$  は 0 または 2 以下の正数である。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は、ハロゲン化銀カラー写真用カプラーなどに有用な6-アルコキシ-1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾール類の合成中間体であり、かつ医薬品の合成原料としても重要な3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類の製造方法に関する。

## (従来の技術)

特開昭59-171956号において1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾール類がハロゲン化銀カラー写真において新規でかつ色相の優れたマゼンタカプラーとなることが報告されている。その合成法の1つとして特開昭60-197688号が開示されており、この方法により6-アルコキシ-1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾールを合成するためには、3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾールも出発原料として使用しうることが理解される。しかしながら、このピラゾールの合成報告例は極めて少なく文献既知の方

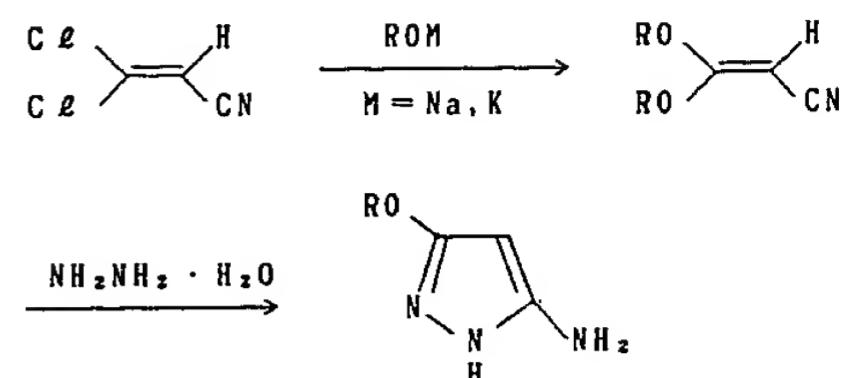
レンの入手が難しく工業的大量合成には適さない。すなわち、 $\beta$ 、 $\beta$ -ジクロルアクリロニトリルは、ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J.Org.chem.) 35巻、828頁 (1970年) に記載されている非常に高温 (900°C) を必要とする熱反応またはテトラヘドロン (Tetrahedron), 23巻、1145頁 (1965年) に記載されたシアン化水素 (青酸ガス) を使用する反応により合成しなければならない。また、クロロシアノアセチレンは、ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J.Org.chem.) 35巻、675頁 (1970年) に記載された非常に高温 (900°C) を必要とする熱反応により合成しなければならず、大量に合成するのは容易ではない。

## (発明の解決すべき問題点)

6-アルコキシ-1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾールを写真用カプラー等に使用するために不可欠な低コスト化を達成するには、入手容易な原料から簡便に3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾールを合成する方法の開発

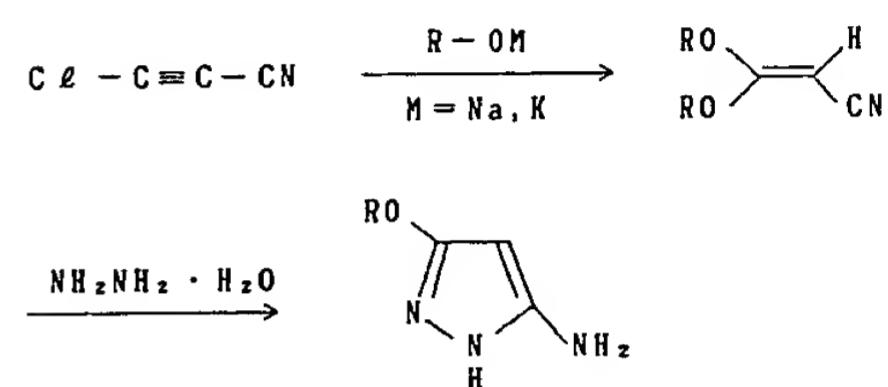
法としては次の2つがあるのみであった。

## ① 特公昭45-22328号



## ② 武田研究所報 (J.Takeda Res. Lab.)

30巻 475頁 (1971年)



これらのことでは出発原料である $\beta$ 、 $\beta$ -ジクロルアクリロニトリルおよびクロロシアノアセチ

が望まれた。

## (問題を解決するための手段)

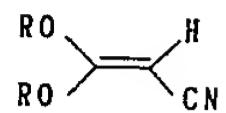
本発明者らは以上の合成法の難点を克服する為に鋭意研究を重ねた結果、容易に入手可能なマロノジニトリルを出発原料としシアノイミド酸エステルまたは、オルトシアノ酢酸エステルを中間体として経由することにより、簡便に3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類の合成が可能であることを見出すに至った。

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で表わされる3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類を製造するにあたり、

(1) マロノジニトリル類を出発原料とするアルコーリシス反応を行うことを特徴とする3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類(1)の製造方法。

(2) マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル(II)とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む上記(1)記載の製造方法(以下方法①という)、

った。

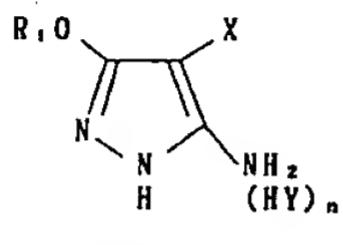
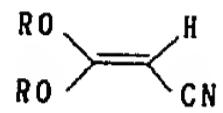


(3) マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル (II) とし、これとヒドラジド類 (III) とを反応させ引き続き塩基で処理する工程を含む上記(1)記載の製造方法 (以下方法②という)、

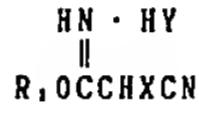
(4) マロノジニトリル類をオルトシアノ酢酸エステル (IV) とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む上記(1)記載の製造方法 (以下方法③という)、

を提供するものである。

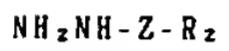
「アルコリシス反応」とは、本出願では、アルコール付加および/またはアルコーリシス反応を総称した意味を表わす。



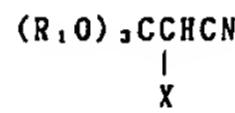
一般式 (I)



一般式 (II)



一般式 (III)



一般式 (IV)

β-ジク  
アノアセチ

7

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロヘンチル、メトキシエチル、エトキシエチル、t-ブトキシエチル、フェノキシエチル、メタノスルホニルエチル、2-ヒドロキシエチル、(3-ベンタデシルフェノキシ)プロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、3-(2,4-ジ-t-アミルフェノキシ)プロピルを表わす。

R<sub>2</sub> は、好ましくは、炭素数1~20の、置換又は無置換の、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルアミノ基、又はアニリノ基である。R<sub>2</sub> は、例えば、メチル、エチル、プロピル等のアルキル基；例えば、フェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、1-ナフチルのアリール基；例えば、メトキシ、エトキシのアルコキシ基；例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等のアルキルアミノ基；例えば、フェニルアミノ、2-クロロアニリノのアニリノ基を表わすが、

R<sub>1</sub> はアルキル基を、Xは水素又は置換基を表わし、Yは酸根を表わす。Zは-C-基又は-S-基を表わし、R<sub>2</sub> はアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、又はアルキルアミノ基、アニリノ基を表わす。nは0または2以下の正数である。

本発明において前記一般式 (I)、(II)、(IV) で表わされる化合物中のR<sub>1</sub>、XとY、および一般式 (III) で表わされる化合物中のR<sub>2</sub> について次に詳しく述べる。

R<sub>1</sub> で表わされるアルキル基は炭素数1~16の直鎖又は分岐鎖の、置換又は無置換のアルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基で、これらは酸素原子、窒素原子、イオウ原子で連結する置換基、又はヒドロキシ、シアノ、ニトロ、又はフッ素原子、クロル原子などのハロゲン原子で置換していてもよい。更に詳しくは、R<sub>1</sub> は例えば、

8

好ましくはZが-C-の場合はメチル、フェニル、メトキシ、ジメチルアミノであり、Zが-S-の場合はメチル、フェニル、4-メチルフェニルである。

Xは水素原子、ハロゲン原子、又はH、C、O、N、S、ハロゲン原子よりなり、炭素数1~35の有機置換基が好ましい。有機置換基としては炭素数1~25の、アルキル、アリール、ヘテロ環基、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロ環オキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミニノ、シアノ、ニトロ、アリールアゾ、アルキルアゾの置換基を表す。ここで、ヘテロ環基は、O、N、Sを含む5又は6員環が好ましい。更に詳しくは、Xは水素原子、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子)、アルキル基(例えば、メチル、エチル、1-ブチル)、アリール基(例えばフェニル)、ヘテロ環基(例えば、4-ビリジ

ル、1-ピラゾリル、1-ピペリジノ)、アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ)、アリールオキシ基(例えばフェノキシ、p-クレジル、p-メトキシフェニル)、ヘテロ環オキシ基、アルキルチオ基(例えばブチルチオ、オクチルチオ)、アリールチオ基(例えば4-ドデシルオキシフェニルチオ基、2-ブロキシ-5-t-オクチルフェニルチオ)、アミノ基(例えばN,N-ジブチルアミノ)、アニリノ基(例えばN-メチルアニリノ基)、シアノ基、ニトロ基、アリールアゾ基(例えばフェニルアゾ、p-メトキシフェニルアゾ、p-メチルフェニルアゾ)、アルキルアゾ基(例えばメチルアゾ、エチルアゾ、ドデシルアゾ)を表わすが、好ましくはXは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~20の、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アリールアゾ基を表わし、より好ましくは水素原子である。

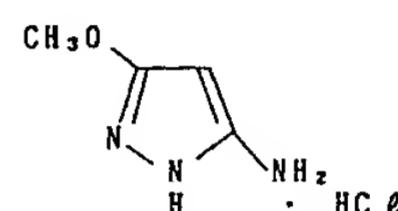
Yは無機、又は有機の酸根を表わす。無機酸根としては、塩酸根、硫酸根、硝酸根等であり、有

機酸根としては例えば酢酸根、トリフルオロ酢酸根、メタンスルホン酸根、トリフルオロメタンスルホン酸根、ベンゼンスルホン酸根、p-トルエンスルホン酸根等であり、好ましくは塩酸根、メタンスルホン酸根である。

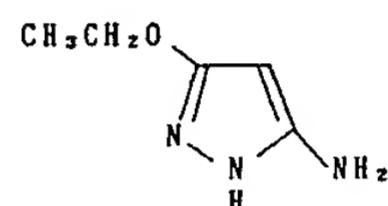
ロは、0又は2以下の正数である。nは好ましくは0又は1である。

次に本発明の方法により合成できる一般式(1)で表わされる3-アルコキシ-5-アミノ-1H-1-ピラゾールの具体例を示すが、これらに限定されるものではない。

(1)

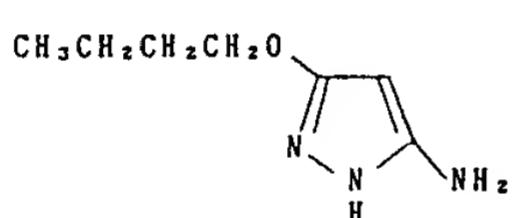


(2)



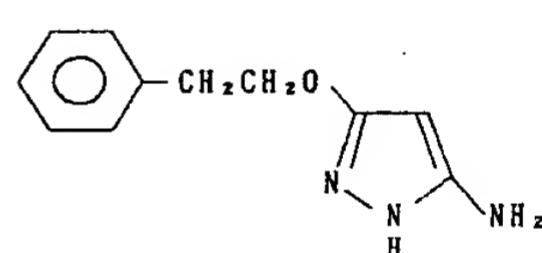
1 1

(3)

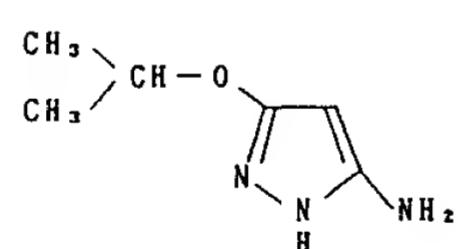


1 2

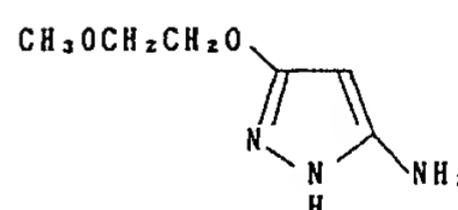
(7)



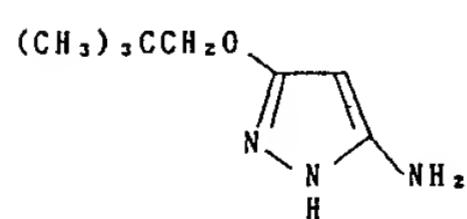
(4)



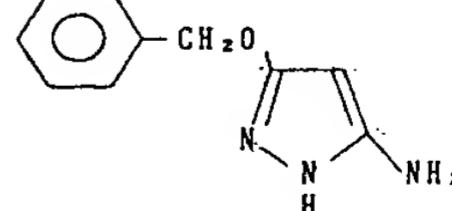
(8)



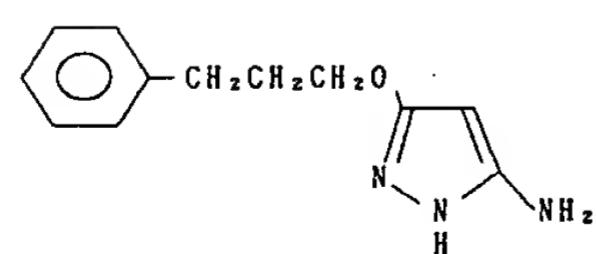
(5)



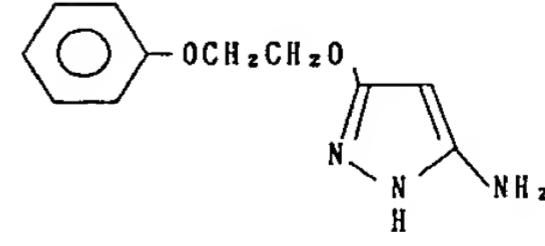
(9)



(6)



(10)

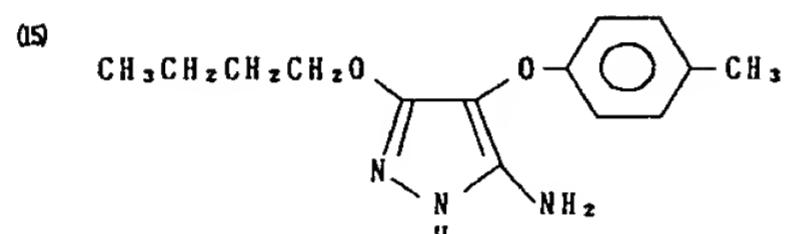
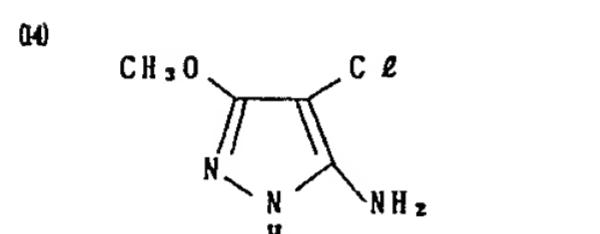
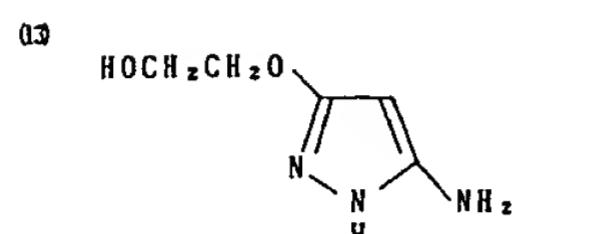
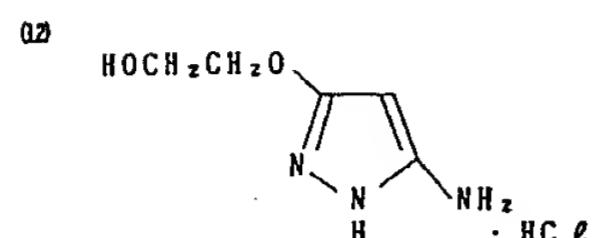
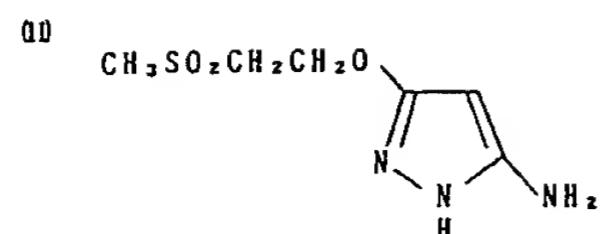


1 3

1 4

・ルオロ酢酸  
トロメタンス  
p-トルエ  
・塩酸根、メ

nは好ましく  
一般式 (1)  
ミノ-1H  
らに限定さ



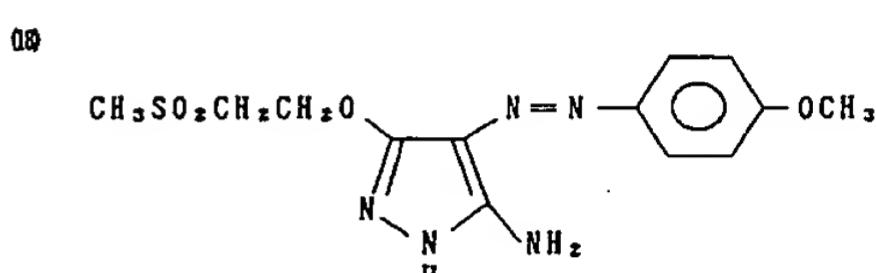
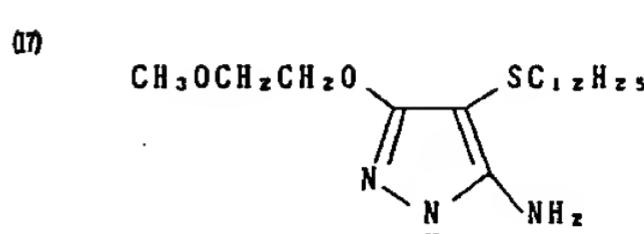
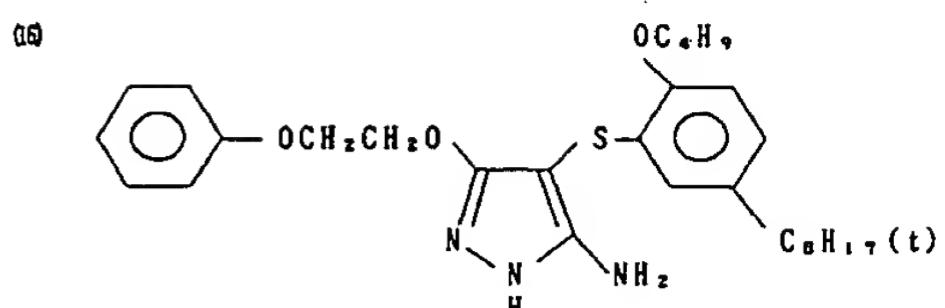
15

本発明の第一段階のアルコール付加及びアルコリシス反応は後述するように公知の方法に従い実施できる。シアノアセトイミド酸エステルはマロノジニトリル類に酸性解媒下アルコールを付加反応させることによって得られる。通常、エーテル、ジオキサン、クロロホルム及び酢酸エチルなどの溶媒にマロノジニトリル類と1当量のアルコールを溶解し、-5℃から5℃の間で1当量の塩酸ガスを吹き込むか、又はその他の酸を1当量加えた後、徐々に室温に戻し約1晩放置することにより、シアノアセトイミド酸エステルが結晶として得られる。

オルトシアノ酢酸エステルは、上記の方法で得られたシアノアセトイミド酸エステルを2当量のアルコールと共にエーテルなどの溶媒中で加熱還流し、アルコリシス反応を行うことによって得られる。通常、室温から40℃の範囲で反応は行われる。

#### 方法①による合成

方法①の合成法を反応スキームで表わすと次の

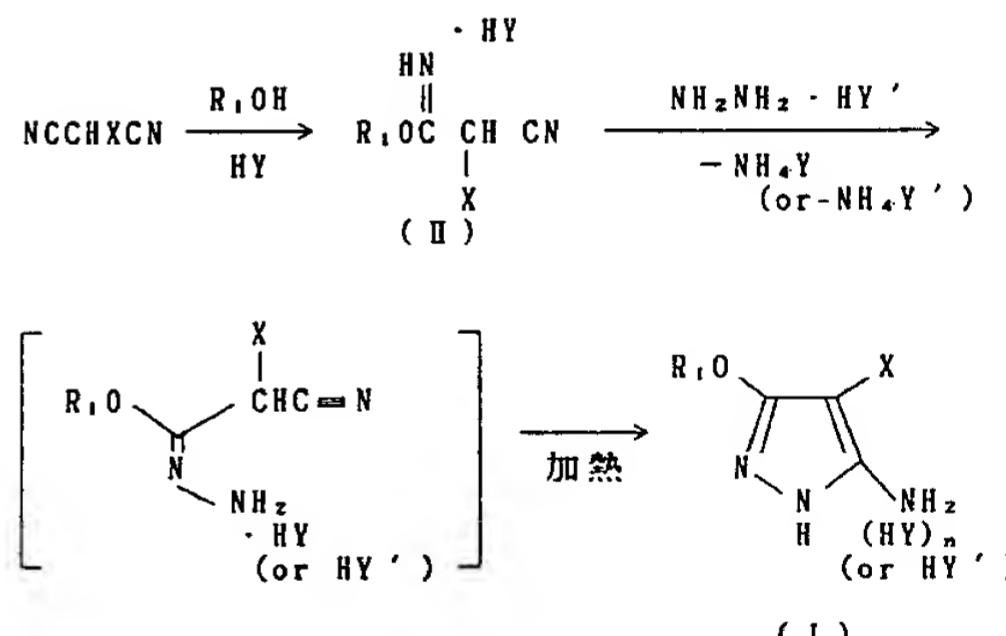


なお、本発明の方法は、収率の点のみに注目すれば、 $R_1OH$ の沸点が100℃未満のアルコールを用いる場合に特に適した方法である。

次に本発明の実施態様について詳しく説明する。

16

ようになる。

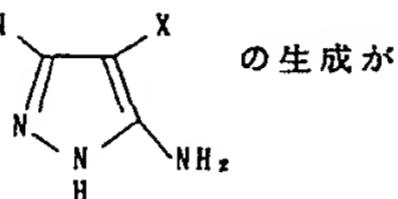


マロノニトリルからシアノアセトイミド酸エステル (II) はジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソサエティ (J. Am. Chem. Soc) 71巻40頁 (1949年) に報告された方法を応用することにより合成することができる。使用されるヒドラジンは酸塩であるが、酸 (HY') としては一般に、塩酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸が効果的であり、硫酸塩は有機溶媒への溶解度が低いためあまり用いられない。ヒ

ドラジンの酸塩の使用量は0.8~1.5当量であり好ましくは0.9~1.2当量である。

反応溶媒は、通常R<sub>1</sub>OHなるアルコールを用いるがR<sub>1</sub>OHが、溶媒として不適当な場合は、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、t-ブタノール、スルホラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど他の溶媒を使うこともできる。しかし、その場合は一般に収率は

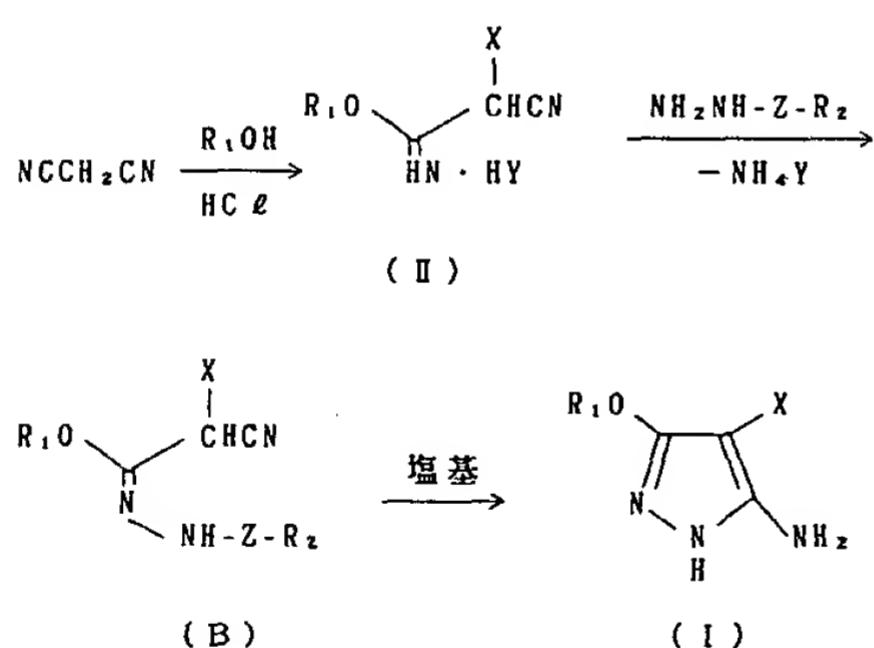
低下し副生成物として



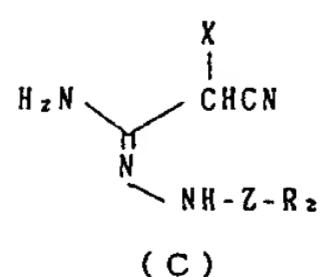
の生成が

増加する。またR<sub>1</sub>OHと異なる(II)が可溶なアルコール(t-ブタノールを除く)を溶媒として使用した場合(II)のR<sub>1</sub>O-基は溶媒のアルコールと極めてすみやかに交換し、溶媒由来のアルコキシ基を3位に有する(I)が主生成物として得られるので注意を要する。しかし、この方法を利用して同一の(II)から種々の(I)を溶媒を変えるだけで合成することができるというメリットが

19



ヒドラジド類との反応生成物(B)は単離可能であるが、通常単離せず次の反応に用いることができる。(B)合成の際の主な副生成物は



であるが、その比率は

R<sub>1</sub>の種類、使用する溶媒の種類、反応温度、更にヒドラジドの種類に依存する。ヒドラジドの使

ある(実施例6)。

反応温度は(II)にヒドラジンの酸塩を加える際は0℃から室温の範囲で行ない、しばらく攪拌後、溶媒の沸点が100℃以下の場合は、加热還流し、沸点が100℃以上の場合は約100℃に加热する。

加热反応時間は1時間から6時間の間であり好ましくは2時間から5時間である。

単離の方法としてはHYとHY'が同一の場合は(I)をその塩として単離することが可能であるが、異なる場合は通常フリーにして(I)を単離する。単離の方法として一般に再結晶法が有効であるが、結晶化しない場合は、カラムクロマトグラフィー等により精製する。

#### 方法②による合成

方法②の合成を反応スキームで表わすと次のようになる。

20

用量は0.8~1.3当量であり好ましくは0.9~1.1当量である。

溶媒は通常R<sub>1</sub>OHなるアルコールが使用されるがR<sub>1</sub>OHが溶媒として不適当な場合には、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、スルホラン、酢酸などの溶媒を使用することができる。しかしその場合は(C)の生成が増加する傾向がある。またR<sub>1</sub>OHと異なる(II)が可溶なアルコールを使用する場合方法①の場合と同様の結果を示す。

使用する塩基はナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウムなどの水素化金属、トリエチルアミン、ジイソプロピルメチルアミンなどの有機塩基であるが好ましくはアルカリ金属アルコラートである。使用する塩基の量は(B)を単離する場合は(B)に対して0.9~1.3当量であり好ましくは1.0~1.1当量であるが、(B)を単離しない場合は1.8~2.5当量、好ましくは2.0~2.2当量である。

21

22

塩を加える  
しばらく攪拌  
は、加熱還  
り100℃に  
間であり好

の場合は  
が可能であ  
（I）を単  
晶法が有効  
ムクロマト

すと次のよ

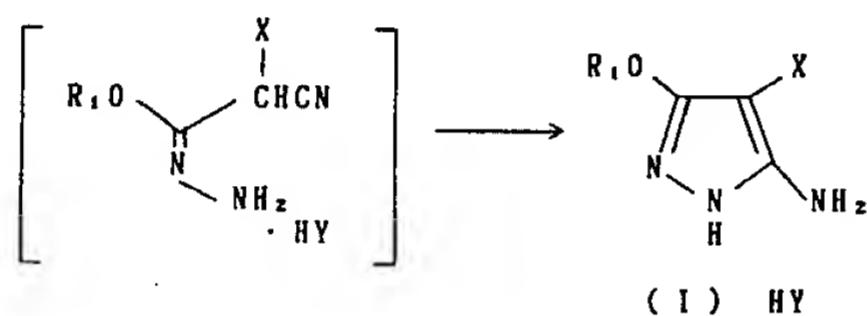
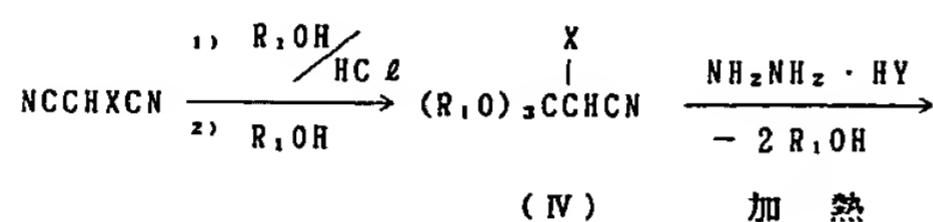
反応温度は（II）から（B）の工程では-20℃～25℃、好ましくは-5℃～10℃であり、（B）から（I）の工程では-10℃から40℃、好ましくは10℃～25℃である。

反応時間は、（II）から（B）の工程は30分から1時間、（B）から（I）の工程は30分から1時間であり、この反応は低温でかつすみやかに進行する。

単離の方法は方法①の場合と同様である。

#### 方法③による合成

方法③の合成法を反応スキームで表わすと次のようになる。



2 3

マロノニトリルからオルトシアノ酢酸エステル（IV）はジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソサエティ（J. Am. Chem. Soc.）71卷40頁（1949年）に報告された方法と、シンセシス（Synthesis）1974年、153頁に述べられている方法を応用することにより合成することができる。

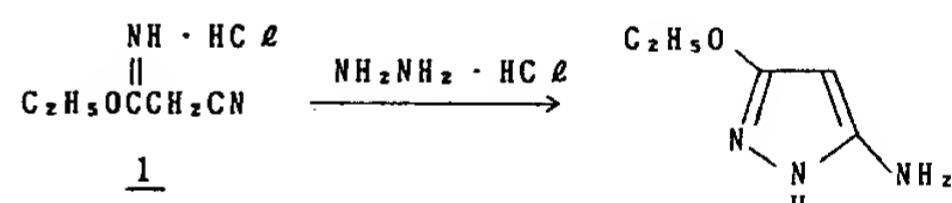
使用されるヒドラジンは酸塩であるが、酸（HY）としては一般に塩酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸が効果的であり、とりわけ、塩酸塩、メタンスルホン酸塩が好ましい。ヒドラジンの酸塩の使用量は0.8～1.5当量であり好ましくは0.9～1.2当量である。

反応溶液はR<sub>1</sub>OHなるアルコールか、ヒドラジンの酸塩を十分に溶かし、かつ加熱状態でヒドラジンと反応しない溶媒である（例えばジオキサン、t-ブタノール）。使用量は、ヒドラジンの酸塩を加熱還流下で充分に溶かす量であり、使用するヒドラジンの酸塩の種類に依存する。

反応温度は溶媒として使用するアルコールの沸

2 4

#### （実施例1）方法①による合成

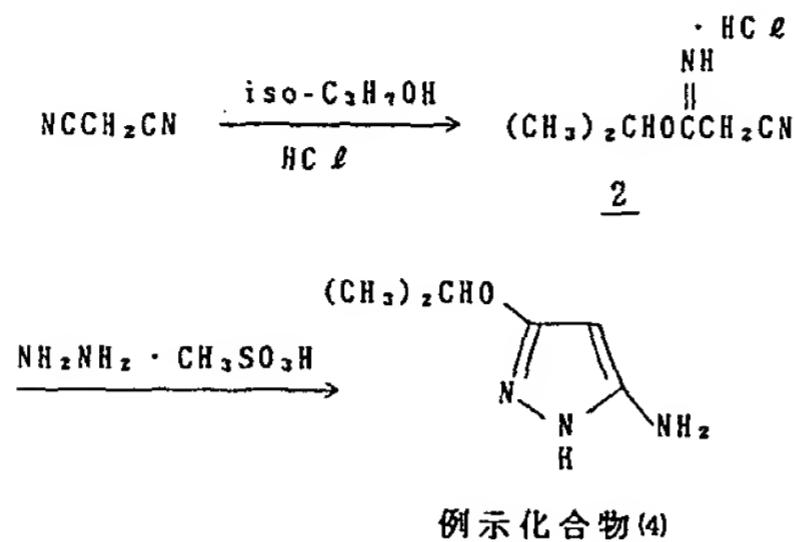


ヒドラジンのモノ塩酸塩3.0.8 g、エタノール460 ml、およびシアノアセトイミド酸エチル塩酸塩、1、（ジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソサエティ（JACS）71卷40頁（1949年））44.6 gを室温で3時間攪拌した後、加熱還流を3時間行った。次に反応液を濃縮してから水200 ml、酢酸エチル200 mlを加えた。次に炭酸水素ナトリウムで中和した後に酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮し得た淡黄色の結晶をクロロホルムで再結晶して、5-アミノ-3-エトキシ-1H-ピラゾール（例示化合物(2)）24.8 g (65.0%) を淡黄色の結晶として得た。融点は、94～100℃であった。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  6.0 ~ 3.7 (3H, br), 4.78 (1H, s), 4.04 (2H, q, J=7.0), 1.28 (3H, t, J=7.0)

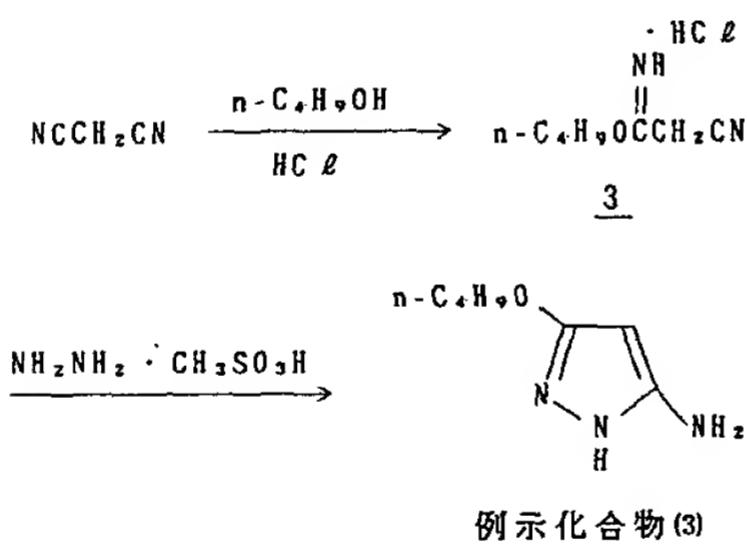
## (実施例2) 方法①による合成



マロノニトリル 132g、イソプロパノール 120g およびエーテル 500mℓ を 10℃ に冷却し攪拌した。これに塩化水素ガス 85g を 2 時間半かけて吹き込んだ。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄した後、デシケーター中で減圧下乾燥した。シアノアセトイミド酸イソプロピル、2, 308g (94.8%) を得た。

27

## (実施例3) 方法①による合成



1-ブタノール 111g およびマロノニトリル 99.1g をエーテル 500mℓ に溶解した。この溶液を水浴で冷却し、攪拌下に塩化水素ガス約 60g を吹き込んだ。この反応混合物を一晩放置したのち析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄した。減圧下に乾燥して 255g (収率 96%) の 3 を得た。

無水ヒドラジン 33.7g を 1-ブタノール 660mℓ に加え、氷水で冷却し、これにメタンスルホン酸 101g を加えた。この反応混合物を室温に

無水ヒドラジン 38.4g にエタノール 1500mℓ を加えて氷冷し攪拌した。これにメタンスルホン酸 115.2g をゆっくり滴下した後加熱還流しながら、シアノアセトイミド酸イソプロピル、2, 162.5g を加えた。4 時間加熱還流を行った後、反応液を濃縮した。水 200mℓ、酢酸エチル 300mℓ を加えて炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、酢酸エチルを濃縮し得た赤褐色の結晶をクロロホルムから再結晶して、5-アミノ-3-イソプロピルオキシ-1H-ピラゾール (例示化合物(4)) 51.0g (36.2%) を淡黄色の結晶として得た。融点は 96 ~ 97℃ であった。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  6.1 (3H, br), 4.87 (1H, s), 4.56 (1H, sep, J=6.0), 1.26 (6H, d, J=6.0)

28

したのち、先に合成した 3, 154g を加え、1 時間攪拌した。続いて蒸気浴上で加熱して 2 時間攪拌した。放冷ののち、減圧下に 1-ブタノールを留去した。残査に水と酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウムで中和したのち分液した。水層をさらに酢酸エチルで 2 回抽出し、酢酸エチル層を合わせて無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール) で分取し、例示化合物(3)の 74g (収率 55%) を淡赤褐色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  6.39 (3H, br), 4.88 (1H, s), 3.97 (2H, t, J=7.0), 1.8 ~ 1.1 (4H, m), 0.91 (3H, t, J=7.0)

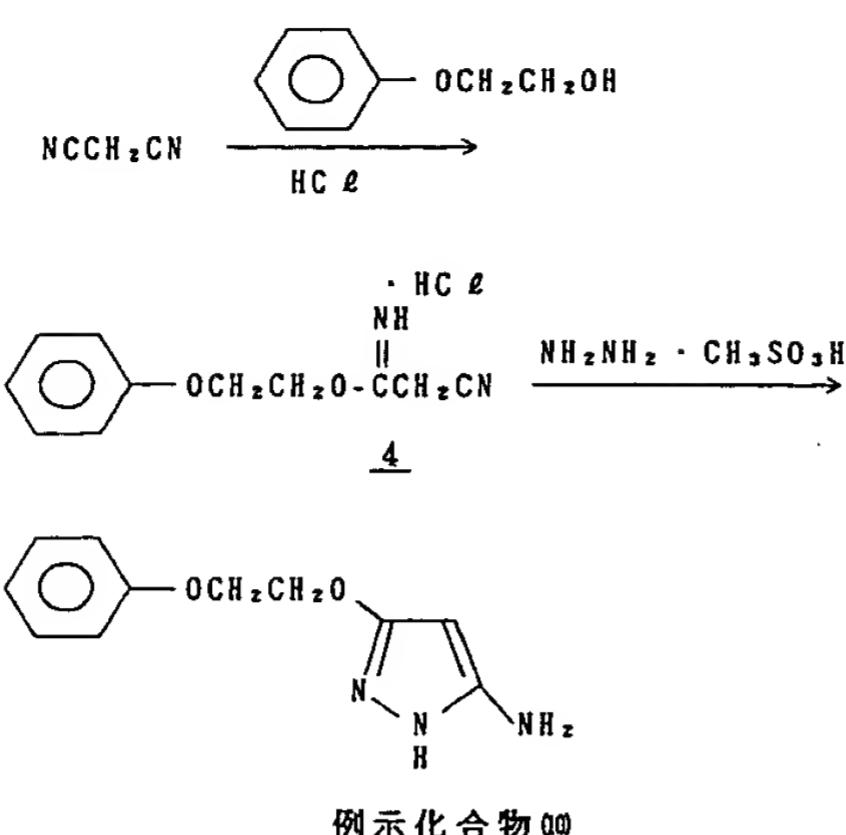
29

30

ール 1500  
にメタンスル  
た後加熱還流  
ソプロビル、  
熱還流を行っ  
mℓ、酢酸エ  
ナトリウムで  
した。酢酸エ  
燃した後、酢  
をクロロホル  
ーイソプロピ  
化合物(4)  
晶として得た。

d<sub>6</sub>)  
56(1H, sep, J=

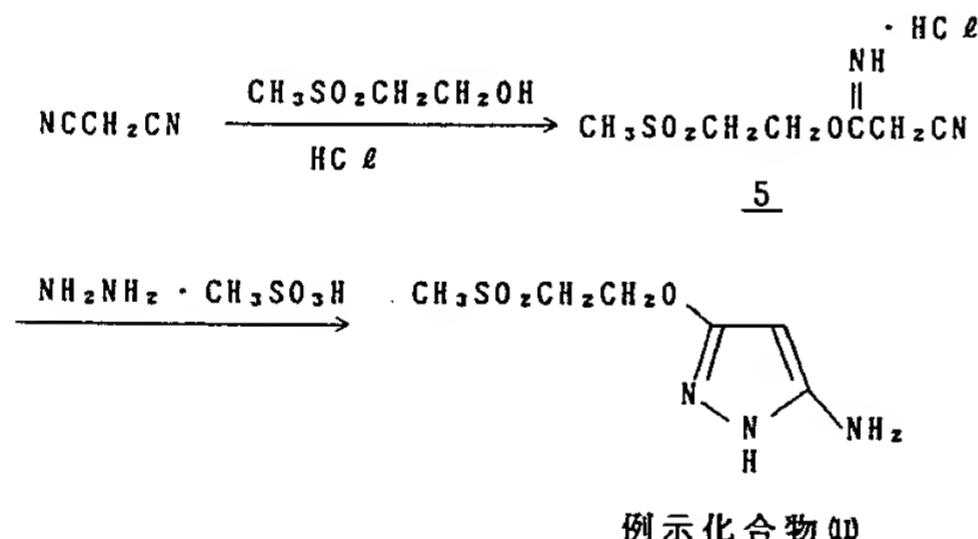
## (実施例 4) 方法①による合成



2-フェノキシエタノール 138 g およびマロ  
ノニトリル 66.1 g をエーテル 330 mℓ に溶解  
した。この溶液を水浴で冷却し、攪拌下に塩化水  
素ガス約 3.5 g を吹きこんだ。以後は実施例 2 と  
同様に処理して 191 g (収率 79%) の 4 を得  
た。

3 1

## (実施例 5) 方法①による合成



2-メタンスルホニルエタノール 149 g、マ  
ロノニトリル 79.3 g をエーテル 400 mℓ に加  
え、水冷下に塩化水素ガス約 4.4 g を吹き込んだ。  
これに酢酸エチル 400 mℓ を加えて室温で 2 時  
間攪拌したのち、析出した結晶を濾取し、エーテ  
ルで洗浄した。減圧乾燥して 226 g (収率 83  
) の 5 を得た。

2-メタンスルホニルエタノール 278 g、5  
203 g を 1,4-ジオキサン 600 mℓ に加え、  
室温で攪拌した。これに、メタンスルホン酸 104

化合物 4、24.1 g、メタンスルホン酸ヒドラン  
12.8 g および 2-フェノキシエタノール  
41.5 g をアセトニトリル 100 mℓ に加え、3  
時間加熱還流下に攪拌した。放冷ののち、減圧濃  
縮した。残査に水を加え、炭酸水素ナトリウムで  
中和した。これを酢酸エチルで 3 回抽出し、酢酸  
エチル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。  
濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶離液: クロロホルム/メタノール) で分取し、  
8.8 g (収率 40%) の例示化合物 10 を得た。例  
示化合物 10 はヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒か  
ら再結晶することができる。(mp 116.5-118.5 ℃)

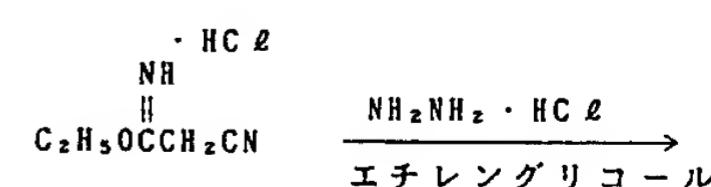
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>)  
δ 7.4-6.8(5H, m), 5.97(3H, br), 4.92(1H, s),  
4.35(4H, m)

3 2

g を加え、さらに無水ヒドラン 34.6 g をゆっ  
くり加えた。この混合物を室温で一晩放置したの  
ち、蒸気浴上で 5 時間加熱攪拌した。放冷後、減  
圧濃縮した。残査に水を加え、酢酸エチルで 2 回  
洗浄した。水層を炭酸水素ナトリウムで中和し、  
酢酸エチルで 6 回抽出した。酢酸エチル層を合  
わせて無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮後、  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:  
クロロホルム/メタノール) で分取し、18 g  
(9.8%) の例示化合物 10 を赤褐色の油状物と  
して得た。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>)  
δ 4.85(1H, s), 4.50(2H, t, J=5.8), 4.5(3H,  
br), 3.43(2H, t, J=5.8), 2.99(3H, s)

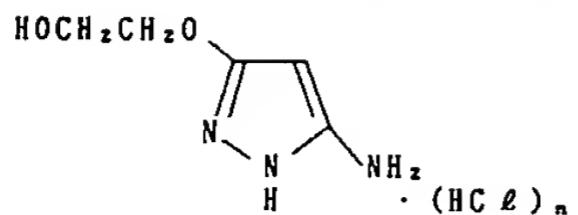
## (実施例 6) 方法①による合成



3 3

—603—

3 4



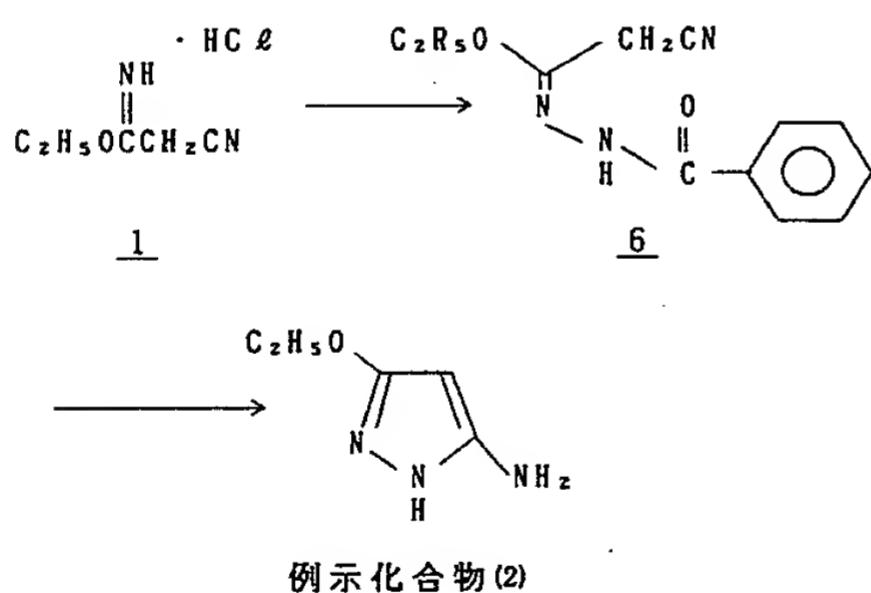
例示化合物4, 4

 $n = 0.1$  $n = 1$  (例示化合物2) $n = 0$  (例示化合物3)

シアノアセトイミド酸エチル塩酸塩, 1, の 200 g (1.35 mol) とエチレングリコール 500 mL の混合物を約30分間室温で攪拌し、その後ヒドラジン塩酸塩 111 g (1.62 mol) を加え、スチームバス上で約5時間加熱した。その後室温で一晩放置すると結晶が析出した。反応溶液中にイソプロピルアルコール約300 mL 加え結晶を濾別し、イソプロピルアルコールで洗浄すると例示化合物4を含む白色の粉末状結晶が187 g 得られた。NMRにより内部標準法を用いて純度を調べると、ヒドロキシルアミンの塩酸塩か、塩化アンモニウムを含んでいると思われ純度は約75%

35

## (実施例7) 方法②による合成



## (a) 化合物(6)を単離する方法

シアノアセトイミド酸エチル塩酸塩, 1, の 5 g (33.6 mmol) を 50 mL のエタノールに溶かし、その中に 5 ℃ でベンゾイルヒドrazin を 4.6 g (33.6 mol) 加えた。30分攪拌後反応溶液に 50 mL の水を加えると 6 の結晶が析出した。その結晶を濾別し、濾液を酢酸エチルで3回抽出し、乾燥後、溶媒を除去し、水-アセトニトリルを加えると更に 6 の結晶が析出した。この結果を濾別

であった。収率は 58%。

1H-NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.72 (2H, brt, J=8), 4.22 (2H, brt, J=8), 5.30 (1H, s), 7.09 (2H, brs), 7.68 (>2H, brs), 8.20 (>2H, brs)

\* 7.09 ~ 8.20 のシグナルには、不純物のヒドロキシルアミンの塩酸塩か塩化アンモニウムのシグナルを含んでいる。

この例示化合物4のメタノール溶液を 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液で中和し、析出した塩化ナトリウムを濾別し、濾液を濃縮し、アセトニトリル-メタノール系溶媒から再結晶することにより純粋な例示化合物4を得た。

融点 117 ~ 120 ℃

1H-NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.60 (2H, brt, J=5.5), 3.96 (2H, brt, J=5.5), 4.2 ~ 5.3 (~3H, br), 4.68 (1H, s)

36

し、前の結晶と合わせて乾燥すると 6 を粉末状結晶として、6.0 g (収率 77%) 得た。

1H-NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.40 (3H, t, J=7.0), 3.72 (2H, s), 4.33 (2H, q, J=7.0), 7.25 ~ 7.60 (3H), 7.60 ~ 8.00 (2H)

この 6 1.0 g (4.3 mmol) をメタノール 20 mL に溶かし、ナトリウムメトキシドの 28% メタノール溶液を 0.85 mL (4.3 mmol) 室温で加え、約20分間攪拌し、その後酢酸 0.84 mL を加えた後、セライト濾過しメタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルのショートカラム (溶出液: 酢酸エチル) で精製すると、例示化合物(2)を 0.52 g (95%) 得た。(物理データは実施例1参照)

## (b) 一貫法による合成

シアノアセトイミド酸エチル塩酸塩, 1, の 5 g (33.6 mmol) をエタノール 50 mL に溶かし 5 ℃ に氷水で冷やした。その中にベンゾイルヒドラジン 4.6 g (33.6 mmol) を加え 30 分間攪拌した。次に徐々に室温に戻しながら 1 時間攪拌し

brt,  $J=8$ ,  
 $>2H$ , brs),

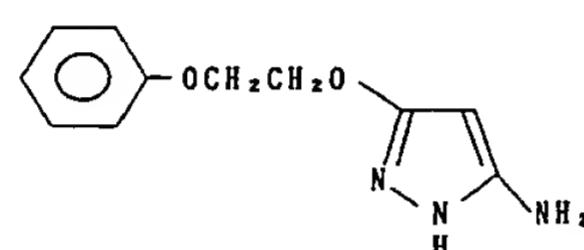
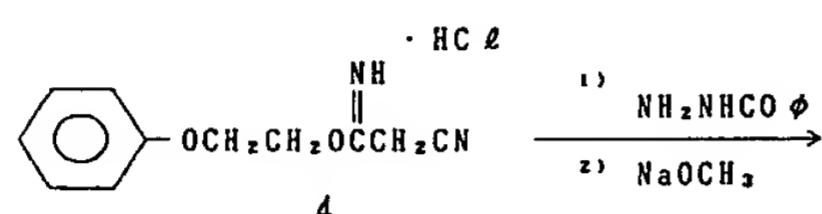
不純物のヒド  
アンモニウム

液を 28% ナ  
で中和し、析  
液を濃縮し、  
から再結晶す  
得た。

l, brt,  $J=5.5$ ),

た後、ナトリウムメトキシド 28% メタノール溶  
液を 13.4 mL (67.2 mmol) 加え、約 30 分間  
攪拌した。次に酢酸 4.2 mL (73.4 mmol) を加  
え、生じた沈殿をセライト滤過し、エタノールで  
洗浄した。滤液を減圧濃縮し、シリカゲル 50 g  
を用いてカラムクロマトグラフィーを行う（溶出液  
：酢酸エチル）と 3.2 g の例示化合物(2)を得た。  
收率 75%。

(実施例 8) 方法②による合成



例示化合物 4

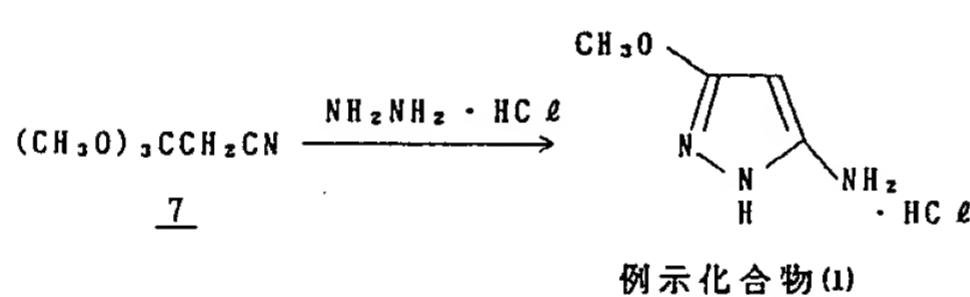
実施例 4 に示した方法で得た 4 の 8.1 g (33.6

6を粉末状結  
合。

), 4.33(2H,  
 $.00(2H)$   
 ノール 20  
 $\times$ の 28% メ  
 1) 室温で加  
 $1.84 \text{ mL}$  を  
 ノールで洗浄した。  
 ノートカラム  
 例示合  
 理データは

1. の 5  
 $1 \text{ L}$  に溶かし  
 ヒド  
 0 分間攪拌  
 時間攪拌し

(実施例 9) 方法③による合成



例示化合物(1)

オルトシアノ酢酸トリメチル (7) (S.M. マ  
 クエルベイン (Mc Elvain) 他著、ジャーナル・オ  
 ブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (Journal  
 of American Chemical Society)、71巻、第  
 40頁 (1949年) に製法の記載がある) 4.2  
 $g$  (0.29 mol) とヒドラジン塩酸塩 21.8 g  
 $(0.32 \text{ mol})$  をメタノール 100 mL 中 20 時  
 間加熱還流した後、エバボレータにより溶媒除去  
 し、メタノールから再結晶することにより 3-ア  
 ミノ-5-メトキシピラゾール塩酸塩 (例示合  
 化物(1)) が 36.2 g (收率 84%) で得られた。融  
 点 145-150°C

<sup>1</sup>HNMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ 、塩酸塩をフリー  
 にしたもの) のスペクトル)

mmol) を 2-フェノキシエタノール 50 mL に溶  
 かし、5℃に冷却した。その中にベンゾイルヒド  
 ラジン 4.6 g (33.6 mmol) を加え 5℃で 30 分  
 攪拌し、その後徐々に室温に戻しながら 1 時間攪  
 担後、ナトリウムメトキシド 28% メタノール溶  
 液を 13.4 mL (67.2 mmol) 加え、約 30 分間  
 攪拌した。反応液中に水 50 mL を加え、濃塩酸  
 で pH 2 とした後トルエンと n-ヘキサン、1 対 1  
 の混合溶媒で 2-フェノキシエタノールを除くた  
 めに水層を 3 回洗浄した。トルエン- n-ヘキサン  
 層を 1 回 2 N の塩酸水で抽出し、これと水層を  
 合わせて 2 N の水酸化ナトリウム水溶液で中和し  
 た。次に酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で  
 1 回洗浄後硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮  
 後シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラ  
 フィを行なう (溶出液: クロロホルム: エタノ  
 ル = 10 : 1) と例示化合物(2)を 2.8 g (收率  
 38%) 得ることができた。

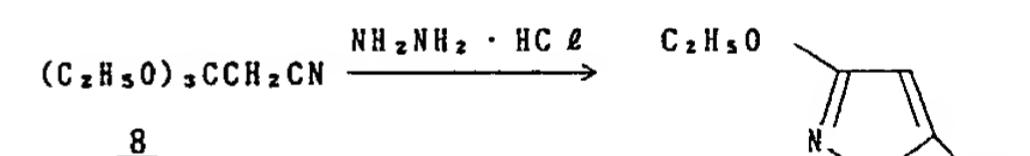
(物理データは実施例 4 参照)

3 9

4 0

$\delta$  3.80(3H, s), 4.90(1H, s), 5.30~6.90(2~  
 $3H$ , br)

(実施例 10) 方法③による合成



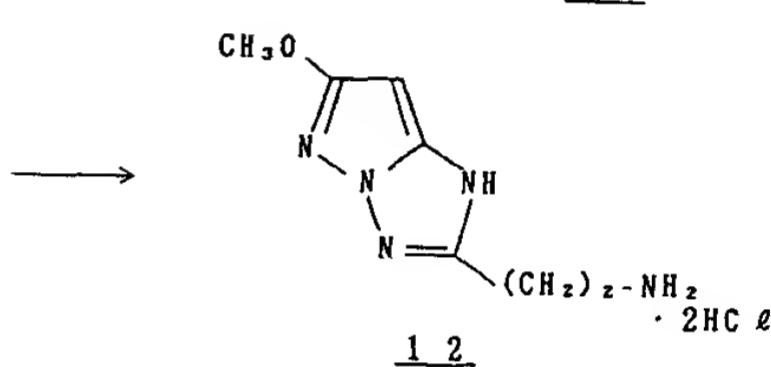
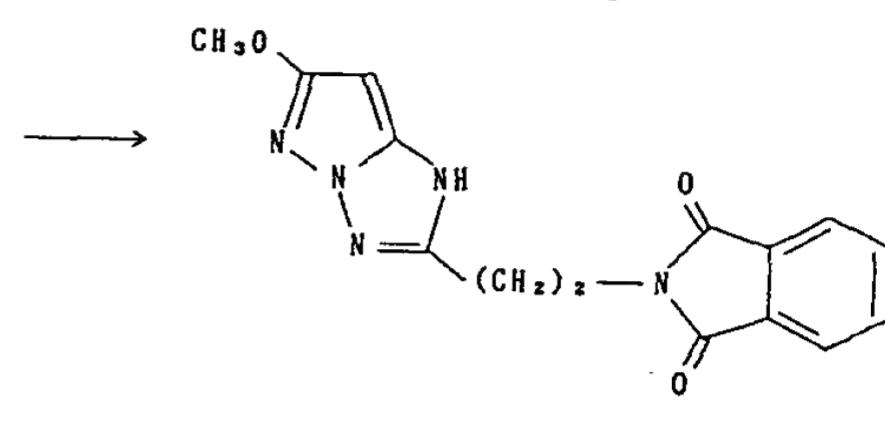
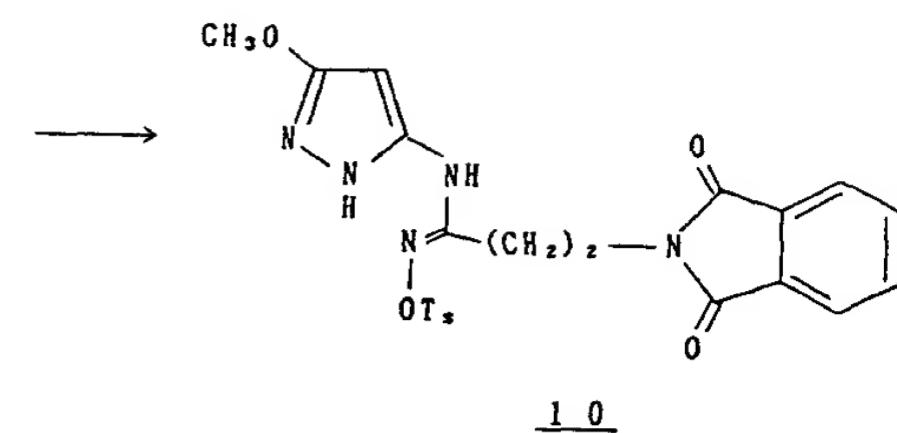
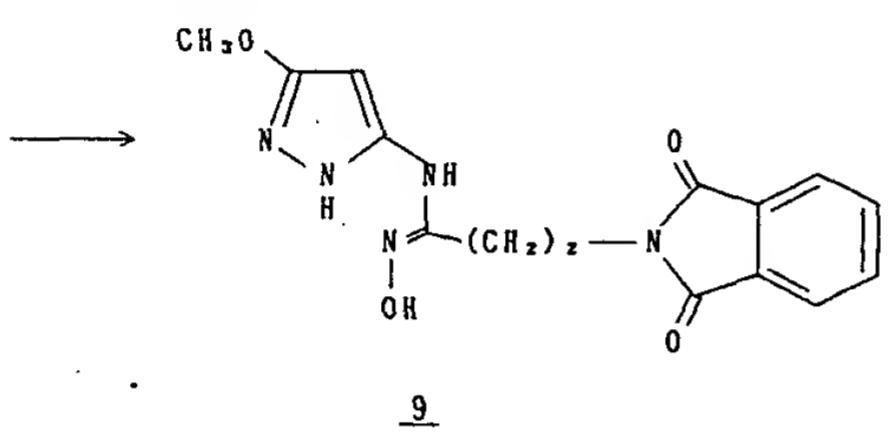
例示化合物(2)

ヒドラジンのモノ塩酸塩、137 g にエタノ  
 ル 2000 mL を加えて攪拌し、加熱還流した。  
 これにジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソ  
 サエティ (JACS) 71巻、第 40 頁 (1949年)  
 の記載の方法で得たオルトシアノ酢酸トリエチル,  
8, 243 g を滴下した。滴下終了後、2 時間加  
 热還流を行い次に減圧下でエタノールを留去し反  
 応液を濃縮した。残留物に水 500 mL を加えて  
 酢酸エチルで 1 回洗浄後、水層を中和して酢酸エ  
 チルで 3 回抽出した。この酢酸エチル層を無水硫  
 酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し得た結晶を

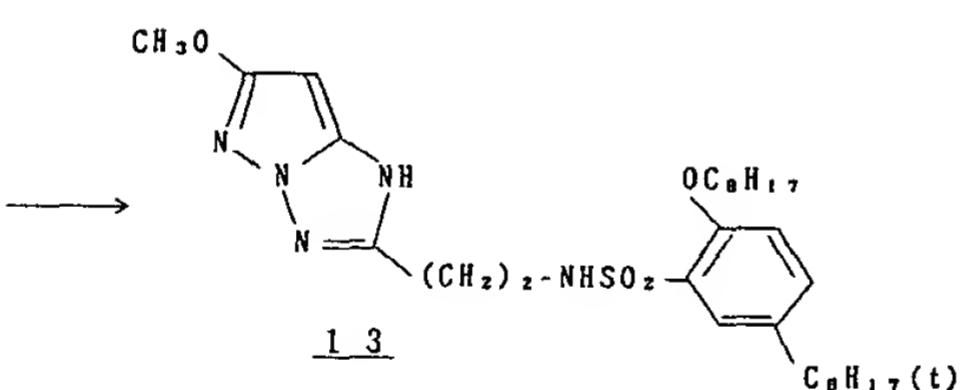
クロロホルムから再結晶し、5-アミノ-3-エトキシ-1H-ピラゾール（例示化合物(2)）9.9.1 g (60.0%) を淡黄色の結晶として得た。  
(物理データは実施例1参照)  
(参考例)

本発明の3-アルコキシ-5-アミノピラゾールはカラー写真用マゼンタカプラーである6-アルコキシ-1H-ピラゾロ[1,5-b]-1,2,4-トリアゾールの合成中間体として有用であるか、その合成例を参考としてここに示す。

## 例示化合物(I)



4 3



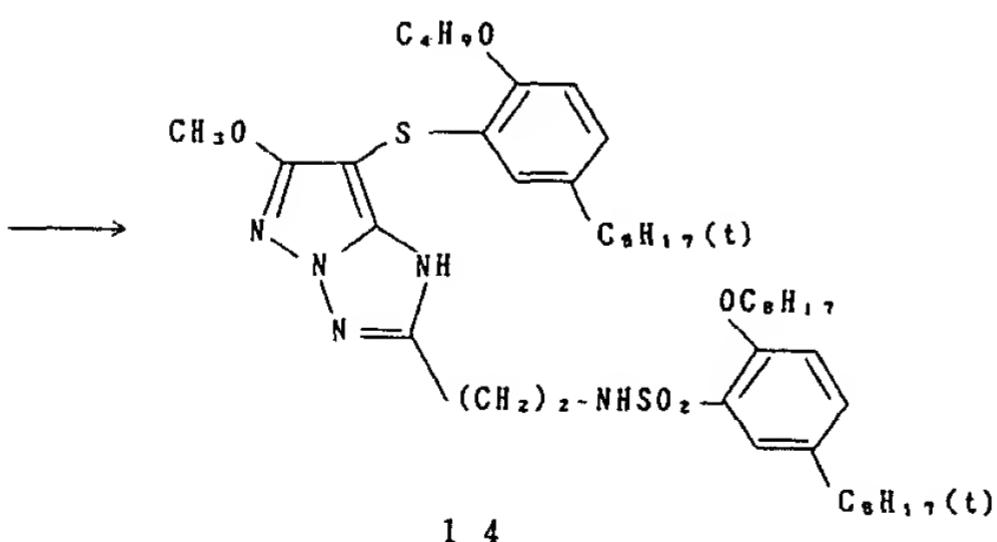
ビオニイミドエステル塩酸塩 8.0.6 g (0.3 mol)を加え、室温下1時間攪拌した。その中にヒドロキシアミン水溶液（ヒドロキシルアミン塩酸塩20.9 g (0.3 mol)とSM-28 60.3 ml (0.3 mol)から調製）を加え室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾別し水とアセトニトリルで洗浄し、乾燥することにより(9)を71.1 g (収率72%) 得た。

融点196~199℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 2.5~2.8(2H), 3.70(3H, s), 3.6~3.9(2H), 5.39(2H, br, s) 7.82(4H, s)

(9) 72 g (0.22 mol)をアセトニトリル150 ml中に入れ、攪拌しながら、p-トルエンスルホニルクロリド41.7 g (0.22 mol)を50 mlのアセトニトリルに溶かした溶液を約1時間かけて、室温下滴下した。滴下後約30分間攪拌し、それから、ピリジン20 ml (0.24 mol)を加え約30分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ析出した結晶を濾別し、アセトニトリルで洗浄し

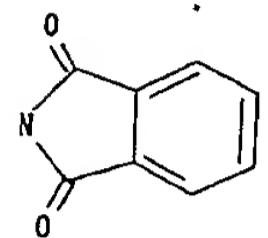
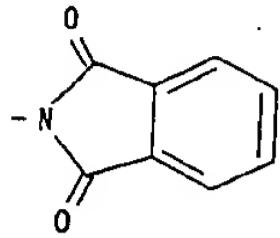


例示化合物(I) 4.5.0 g (0.3 mol)をメタノールに溶かし、ナトリウメトキシド28%メタノール溶液 (SM-28と呼ぶ) 66 ml (0.33 mol)で中和し、その中にメチル3-フタルイミドプロ

4 5

—606—

4 6



$\text{H}_2$   
2HC $\ell$

$\text{z}$  (0.3 mol)  
り中にヒドロ  
ミン塩酸塩  
0.3  $\text{m}\ell$  (0.3  
混拌した。析  
ルで洗浄し、  
(収率 72

3.6~3.9 (2H),  
ニトリル  
p-トルエ  
2 mol)を  
溶液を約 1  
約 30 分間  
(0.24 mol)  
氷水に注ぎ  
ルで洗浄し

た。(10) の収量 8.0.0 g (収率 75.6 %)。この(10) 15.8 g (0.33 mol)をメタノール 300  $\text{m}\ell$  とビリジン 2.9  $\text{m}\ell$  (0.036 mol) 中で約 2 時間加熱還流すると結晶が析出した。析出した結晶を濾別しメタノールで洗浄し、乾燥すると(11) を 7.0 g (収率 68.8 %) 得た。

融点 225~228  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.03 (2H, t, J=7.0), 3.70 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=7.0), 5.10 (1H, s), 7.80 (4H, s), 12.40 (1H, brs)

(11) 40.8 g (0.13 mol)のメタノール (200  $\text{m}\ell$ ) 溶液に、ヒドラジンモノ水和物 7.9 g (0.16 mol)を加え約 3 時間加熱還流した。析出した結晶を濾別した後、その結晶を再びメタノール溶液とし濃塩酸 27.5  $\text{m}\ell$  (0.33 mol)を加え攪拌し、濾過して不溶の結晶 (フタルヒドラジド) を除いた。濾液をエバボレーターして乾固すると、(12) の粗結晶が得られた。これにアセトニトリルを加え、濾過洗浄すると(12) を 29.8 g

47

トキシ-5-オクチルスルフェニルクロライドが得られた。これを再びジクロロメタン 10  $\text{m}\ell$  に溶かし、(13) 10.6 g (0.0189 mol)の DMF (40  $\text{m}\ell$ ) 溶液に室温下加え、それから 42~44  $^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出、乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、マゼンタカプラー-14を粉末として 5.6 g (収率 70 %) 得た。

質量分析 (FD) 854 (M<sup>+</sup>)

元素分析	C	H	N
計算値	66.12	8.79	8.21
分析値	65.91	8.95	8.08

#### (発明の効果)

本発明の方法によれば、入手容易なマロノニトリルを出発原料として容易に 3-アルコキシ-5-アミノピラゾールを合成することができ、その結果、カラー写真用マゼンタカプラーとして有用な 6-アルコキシ-1H-ピラゾロ (1,5-b)-1,2,4-トリアゾールの工業的規模での製造を可能とし、その利用価値を高めた。更に医薬品等

(収量 89.6 %) 得ることができた。

融点 165~170  $^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  3.0~3.3 (4H), 3.75 (3H, s), 8.35 (~5H, br)

(12) 5.0 g (0.020 mol)にジメチルアセトアミド 50  $\text{m}\ell$  を加え更に室温でトリエチルアミン 9.6  $\text{m}\ell$  (0.069 mol)を加え攪拌し氷水で冷却した後、2-オクチルオキシ-5-t-オクチルベンゼンスルホニルクロライド 8.2 g (0.020 mol)のアセトニトリル溶液を滴下して加えた。酢酸エチルで抽出し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより(13) を 8.0 g (収率 72.4 %) 得た。

融点 170~172  $^{\circ}\text{C}$ 。

2-ブトキシ-5-t-オクチルジスルフイド 5.6 g (0.0095 mol)をジクロロメタン 20  $\text{m}\ell$  に溶かし、室温でスルフリルクロライド 1.3 g (0.0095 mol)を加えて 30 分間攪拌し、エバボレーターにより溶媒を除去すると、2-ブ

48

への合成原料としての供給をも容易にした。

出願人代理人 弁理士 鈴江武彦

手 続 補 正 書  
昭和 年 62 月 8.26 日

特許庁長官 小川邦夫殿

1. 事件の表示

特願昭62-169067号

2. 発明の名称

3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類  
の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
(520) 富士写真フィルム株式会社

4. 代理人

東京都千代田区霞が関3丁目7番2号 UBEビル

〒100 電話 03(502)3181(大代表)

(5847) 弁理士 鈴江武彦

5. 自発補正

6. 補正の対象

明細書



7. 補正の内容

明細書の「発明の詳細な説明」の項の記載を下記の通り補正する。

- (1) 第4頁2行目の「特公昭45-22328号」の後に「、同48-2541号」を挿入する。
- (2) 第10頁6行目の「N, S, ハロゲン原子よりなり、炭素数」を「N, S, ハロゲン原子よりなる炭素数」と補正する。
- (3) 第28頁1行目の「エタノール」を「イソプロパノール」と補正する。
- (4) 第35頁2行目の「n=0, 1」を「n=0, 1」と補正する。
- (5) 第35頁4行目の「例示化合物(2)」を「例示化合物(12)」と補正する。
- (6) 第35頁5行目の「例示化合物(3)」を「例示化合物(13)」と補正する。
- (7) 第37頁14行目の「この結果を」を「この結晶を」と補正する。
- (8) 第43頁9行目の「有用であるか」を「有用であるが」と補正する。

- 2 -